

喀痰中の結核菌の態度，特に塗抹陽性培養陰性菌について

第1報 化学療法における一日喀出菌数の消長

西 村 宏

国立宮城療養所一所长 嶋山辰夫

受付 昭和31年1月8日

肺結核患者の喀痰中結核菌が塗抹陽性でありながらまれに培養陰性を示すことは、化学療法が行われる前から報告されている^{1)~6)}が、近年化学療法の普及とともにしばしば塗抹陽性培養陰性（以下塗（+）培（-）と略）となることが明らかとなってきた^{7)~13)}。私は化学療法と喀痰中結核菌の態度特に塗（+）培（-）との関係をみるために化学療法の経過を追って1日中の喀痰中の結核菌数を塗抹鏡検法と培養法の2定量法で算定してみた。

検査対象および方法

検査の対象は少なくとも3ヵ月以内に化学療法を受けていない肺結核患者で喀痰中結核菌塗（+）の者28名を選んだが、それらの病巣の範囲と病型は表1に示したように、混合型重症の肺結核が大部分を占めている。化学

週、それ以後は隔週行い、終了後3ヵ月まで検査した。同時に経過中臨床症状および塗抹標本における菌の形態を観察し、かつ適時耐性検査を行った。

検査成績

算定された2つの1日喀出菌数を経過を追ってグラフに描き、塗（+）培（-）ないし培養菌数の塗抹菌数に対する比（K/S比と略）の推移の観点からみると、菌数の消長は4型に大別しさらに8型に分類することができた。以下代表的な症例を図示して各型を簡単に説明する。

第I型：化学療法開始前から塗（+）培（-）であるか、あるいはK/S比のきわめて小さいもの（3例）。

第1表

病巣の範囲

軽 症	中 等 症	重 症	計
1	5	22	28

病 型

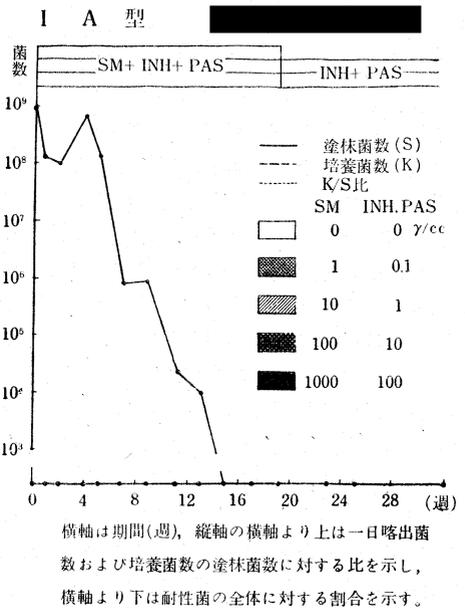
混合型	浸潤型	加 療 変 形			計
		人工気胸	胸成術	人工気腹	
20	1	1	4	2	28

化学療法の種類と期間

	4ヵ月	6ヵ月	計
SM・INAH 間歇 PAS 毎日	3	1	4
SM 間歇 PAS 毎日	12	4	16
INAH 間歇 PAS 毎日	1	4	5
INAH 毎日	3	0	3
計	19	9	28

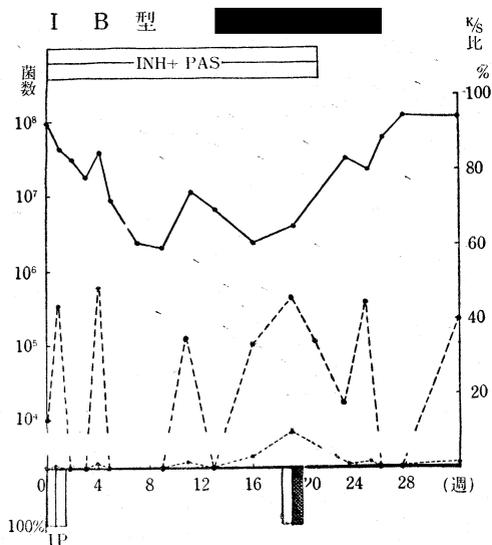
療法は表の如くSM, INAH およびPASの1ないし3種を4~6ヵ月間使用した。検査方法は別に発表した¹⁴⁾塗抹鏡検法と培養法で行い、化学療法開始前は連続3日間検査してその平均値をとり、開始後は第5週までは毎

第1図



I A型（図1）は化学療法によって塗抹も陰性化するもので、1例だけであつた。本例では最初塗抹で7億以上の菌が数えられたが、約4ヵ月で陰性化し、この間培養では終始陰性であつた。なお本例の既往に受けた化学療法はSM3g だけである。

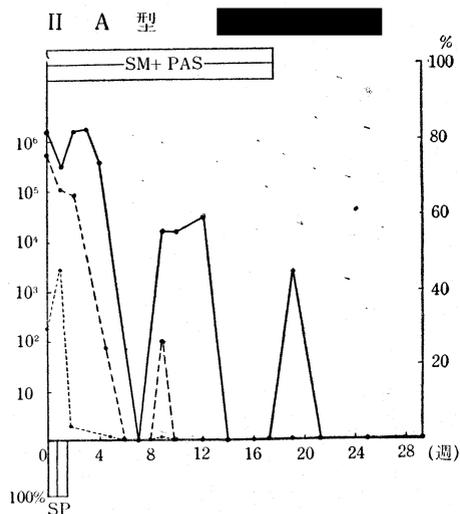
第2図



I B型(図2)は塗抹陰性化するに至らなかつたもので2例あつた。図に示した例は塗抹菌数は相当減少したが陰性化はせず、しかもK/S比は一時9.2%まで上つたほかは1%以下のことが多かつた。本型の2例はいずれも既往に1クール程度の化学療法を受けている。

第I型: 菌数およびK/S比の減少に続いて塗(+)培(-)となるもの(9例)。

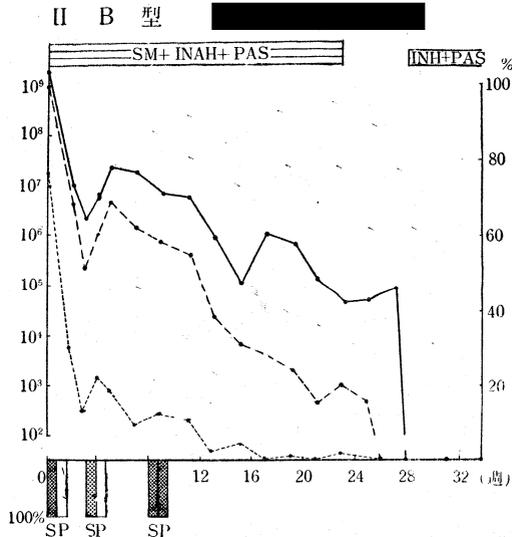
第3図



II A型(図3)は比較的急速に塗(+)培(-)となり、やがて塗抹も陰性となるものである。本型は3例あり、いずれも中等症または軽症の者であつた。

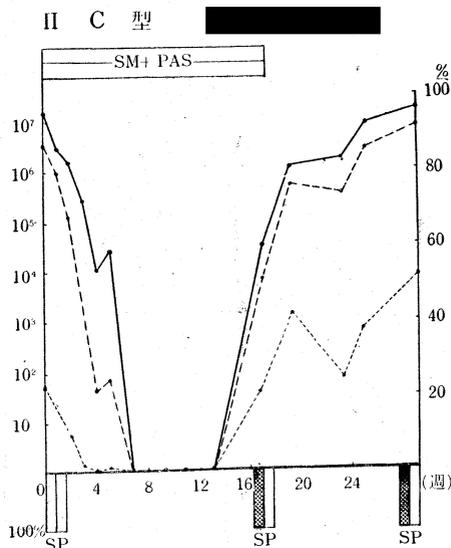
II B型(図4)は比較的緩慢な菌数の減少とともにK/S比が小さくなり、塗(+)培(-)の期間が短かくて菌陰性化するものである。菌数が次第に減少するととも

第4図



にK/S比が著明に小さくなってゆく。本例では13週からは10%以下、17週からは1%以下となつたが、17週を例にとれば塗抹菌数92万に対して培養菌数3,000で、実際にはGaffky 3号であるのに培養では2倍稀釈で平均1個の集落しか作つていない。本型に属するのは3例ですべて混合型重症の者であり、いずれも軽度の耐性発現があつたが、化学療法の臨床的効果は十分に認められた。

第5図



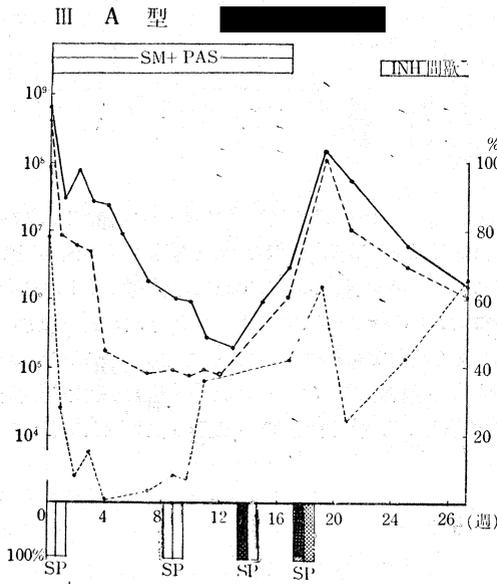
II C型(図5)は初めはII AまたはB型の経過をとるが、再び塗抹培養とも陽性となつて菌数もほとんど元にかえるもので、その再陽性化の際にはK/S比も再び増大する。このような経過をとつた者は3例であるが、

すべて再陽性化の時には多かれ少なかれ耐性が発現している。

第Ⅰ型の9例において塗(+) 培(-) またはK/S比1%以下となる時期をみると、最短第1週から最長第28週に及ぶが、5週以内の6例と15週以後の3例に分かれており、塗(+) 培(-) の持続期間は最短1週間から最長16週間に及び、5週以内4例、6~10週2例、11週以上3例であった。

第Ⅲ型：菌数およびK/S比の減少をきたすが、塗(+) 培(-) に至らないもの(10例)。

第6図

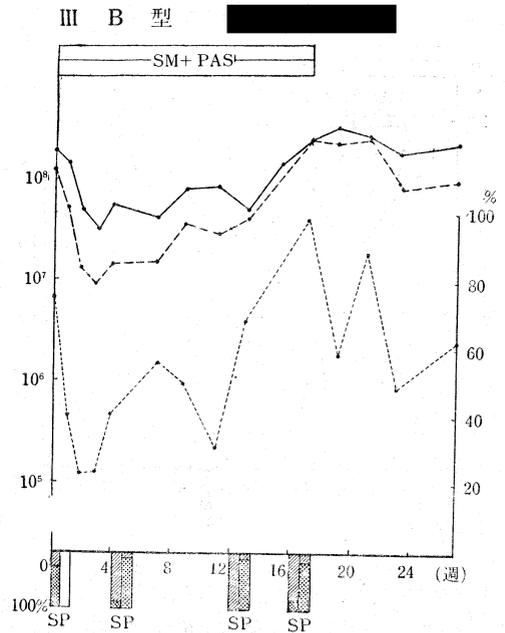


ⅢA型(図6)は菌数およびK/S比の減少が著明なもの(塗抹菌数が治療前の1/100以下に減少する)で、3例あった。また塗抹菌数が減少しつつある時に培養菌数は足踏み状態となつてK/S比は増大し、ついには両菌数が平行して上昇してゆく。この再増加の際にはK/S比の増大と耐性の発現が3例ともに見られた。

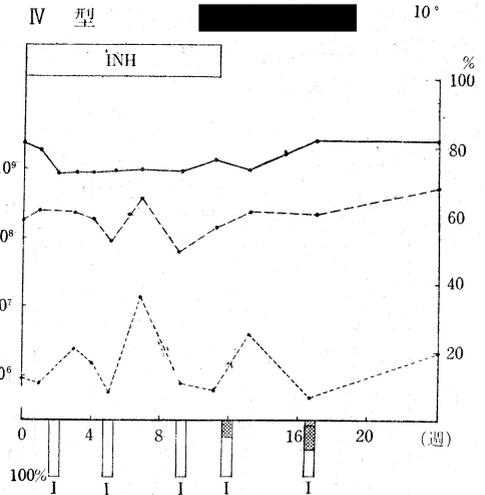
ⅢB型(図7)は菌数およびK/S比の減少が著明でないもの(塗抹菌数が治療前の1/10以下に減少する)で、7例あった。いずれも一時は菌数が減少してK/S比もやや小さくなつたが、再び3曲線が上昇してきた。この7例は全部重症例であり、うち5例は初めから多少の耐性のあつたもので、全例に耐性の発現ないし上昇を見ており、臨床症状も7例中4例が不変であった。

第Ⅳ型(図8)：塗抹培養両菌数およびK/S比が化学療法施行前より大きな変動を示さないもの(6例)。本型の6例のうち1例の中等症を除いて5例は重症であり、4例に耐性の発現ないし上昇が認められ、臨床症状も2例が軽快しただけで6例が不変であった。つぎに菌数の推移と菌の形態との関係を見ると、菌減少時には染色性

第7図



第8図



が低下して見にくくなり、密集した菌、顆粒を有する菌等が若干増加することも認められた。また菌減少時に菌長の短くなる傾向を示した例が多いようであった。塗(+) 培(-) の菌の形態については上記の所見以外に特異な点は認めることができなかった。

菌数消長の各型と肺結核の病型、化学療法の種類と期間、耐性および臨床症状との関係をまとめると表2のようになる。まず各型と耐性との関係をみると、治療前から多少の耐性を有していた7例はすべて菌数の減少軽度または不変のⅢB、Ⅳ型に属し、治療中に耐性の発現した8例中、5例は一旦菌陰性化または減少して再び陽性

第2表

	例数	病巣の範囲				病型				化学療法の種類と期間				耐性			臨床症状					
		軽症	中等症	重症	混合型	浸潤型	気胸	胸成	気腹	S. I. P		S. P		I. P	I	最初からあり	治療中発現	なし	軽快	不変		
										4月	6月	4月	6月								4月	6月
I	A B	1 2	1		1 2					1								1 2	1 1			
II	A B C	3 3 3	1	2	1		1	1			3							3 1	2 2	1 3 3		
III	A B	3 7			3 7	3 6					2 4	1 2					5	2 2	1 0	3 3	4	
IV		6	1	5	5		1		1		1			1	3	2	2	2	2	4		
計		28	1	5	22	20	1	1	4	2	3	1	12	4	1	4	3	7	8	13	18	10

化または増加したII C, III型に属し、2例はIV型に属している。しかもII CおよびIII型の13例に共通な点は再陽性化および再増加の際に全例に耐性の発現ないし上昇をみていることである。臨床症状と各型との関係は、陰性化または著明な減少をみたIA, II, III Aの諸型の13例においては軽快12例、不変1例であるのに対して、菌の減少軽度または不変であるIB, III B, IVの諸型の15例では軽快6例、不変9例であった。肺結核病巣の範囲と病型をみると、軽症中等症の6例中5例は菌陰性化したIA, II型に属し、重症の22例中14例、混合型の20例中13例は菌数減少軽度または不変のIB, III B, IV型に属している。施行した化学療法の種類および期間と各型との関係は著明でなく、INAH 単独治療の3例はすべて第IV型に属していたことだけがいえるだけである。

考 察

三沢¹⁵⁾はSM治療において塗抹菌数の消長を4型に、小酒井¹⁶⁾はTB₁治療において培養菌数の消長を3型に、INAH 治療において勝木¹⁷⁾は塗抹菌数の消長を4型に、小酒井¹⁸⁾は培養菌数の消長を2型に分け、かついずれも耐性菌との関係を述べているが、私は塗(+)培(-)ないしK/S比の推移の見地から菌数の消長を4型に大別し、さらに8型に分けることができた。私はほとんど抗結核剤を併用し、また塗(+)培(-)を主眼として分類したので、諸家の各型と直接比較はできない。

第I型は化学療法前から塗(+)培(-)またはK/S比のきわめて小さいものであるが、IA型の1例は既往にわずかSM 3gの化学療法しか受けていないので、かかる菌の状態が既往の化学療法によつてもたらされたとはほとんど考えられない。IB型の2例はいずれも以前に1クール程度の化学療法を受けているが、既往の化学

療法と今回の治療直前の菌の態度との因果関係は不明であり、また1例は耐性を獲得せず、他の1例はきわめて軽度の耐性の発現をみただけなので、菌陰性化しなかつた原因を耐性菌に求めることも妥当でない。

第II型は化学療法によつてある期間塗(+)培(-)となるものである。これは塗抹培養両菌数の曲線を描いてみると、培養菌数が塗抹菌数に較べてより早朝に、より著明に減少するので、陰性化も培養の方が先に起るためであることはおのずから明らかである。培養菌数が急速に減少し早期に塗(+)培(-)となるA型と、緩慢に減少して比較的遅く陰性化するB型とに分けられたが、A型は塗(+)培(-)の期間が長くB型は短かい傾向があり、比較的軽症の者はA型、比較的重症の者はB型の経過をとることが多いようである。Collard⁸⁾は塗(+)培(-)となる時期は6~8週に始まつて数週続くと述べ、北沢¹²⁾は3カ月、莊野¹⁹⁾は3~6カ月に起るのが多いと言うが、私の検査では症例によつて異なり、最短第1週最長第28週に始まつて最短1週間最長16週間続いた。ところで第II型の9例に共通することは塗(+)培(-)という状態が菌陰性化の前段階として現われたことであつて、化学療法によつて塗(+)培(-)となつた場合はやがて塗抹も陰性化するのではないかと言えそうであり、小川¹¹⁾も両者陰性となる前の時期であろうと推定している。しかし前述の第I型のように初めから塗(+)培(-)という例もあるし、つぎのような経過をとるIID型の存在も考えられる。すなわち化学療法によつて塗(+)培(-)となりそれが相当長期間続いて容易に塗抹陰性化しないもの、あるいは一時陰性化しても塗抹のみ再陽性化するものである。しかし私はこういう型は1例も経験しなかつたし、Collard⁸⁾は塗(+)培(-)の続いた後は両者とも陰性となるかあるいは陽性となるかで

あるという。私の症例にはなかつたが、塗(+)培(-)から両者陰性とならずに直ちに再び両者陽性となるものはⅡC型として考えてよいであろう。なお私の検査は最初から塗(+)の例のみを対象としたが、北沢¹²⁾、荘野¹⁹⁾等は塗(-)培(-)または塗(-)培(+)^{から塗(+)}培(-)となる例もあることを挙げており、またⅡB型において塗(+)培(+)^{から直ちに塗(-)}培(-)となることも考えられる。

第三型は菌数およびK/S比の減少をみるが塗(+)培(-)に至らないもので、菌減少の程度から言つてⅢAおよびⅢB型はⅡC型とⅣ型の中間に位置するものであり、第四型は両菌数ともほとんど増減しないもので、化学療法の効果の最も少ないか無効のものと言えよう。山岡²⁰⁾、山本²¹⁾等はSM治療において、三友²²⁾、馬場²³⁾等はINAH治療において、それぞれ喀痰中結核菌の形態の変化を観察しているが、それらにほぼ共通した所見は菌長の短縮、顆粒菌・集合菌の増加、染色性の低下等であり、私も大よそ同様の変化を認めたが、これらの所見が切除肺病巣中の菌²⁴⁾および化学療法を行つていない予後良好の患者における喀痰中菌の形態^{25)~27)}の形態と類似するところがあるのは興味あることである。なお塗(+)培(-)の菌に特異的な所見は少なくとも私の行つたZiehl-Neelsen氏染色法では認められなかつた。つぎに耐性をみると、一旦陰性化または菌数が減少したが再び陽性化または増加したⅡCおよびⅢ型の13例全例に、再増加および再陽性化の際耐性の発現または上昇を認めた。耐性菌の出現と菌数再増加との間に密接な関係のあることはBignall²⁸⁾、Steenken²⁹⁾その他の諸家によりすでに明らかなるところであるが、私も耐性菌の出現した際には必ずしも菌数の再増加をみるとは限らないが、再増加の際には耐性の発現ないし上昇をきたすことを確認した。臨床症状と各型との関係をみると、菌陰性化または著明な減少をみたⅠA、Ⅱ、ⅢAの諸型に臨床症状の軽快例が多く、菌数が不変または減少の軽度であつたⅠB、ⅢB、Ⅳの諸型に不変例が多かつたが、これは耐性菌が出現すれば菌数は減少せず、ひいては臨床症状の軽快をきたすことが少ないという関連性を示していると言えよう。肺結核病巣の範囲および病型と菌消長の各型との関係をみると、軽症中等症の者はほとんどⅠA、Ⅱ、ⅢAの諸型に属し、混合型および重症の者の多くはⅠB、ⅢB、Ⅳの諸型に属していた。このことは相当進行した者では菌の減少または陰性化をきたしがたく、比較的軽症の者では菌数においても化学療法の効果を挙げやすいことを示すものであろう。化学療法の種類および期間と各型との関係は著明でなかつた。切除肺の細菌病理学的検索においてKatz³⁰⁾、Falk³¹⁾等は病巣中結核菌が培養で生えるか否かは化学療法の種類や期間よりも治療前の病巣の大きさや性状に関係すると言うが、私の成

績では喀痰中結核菌の消長においても同様のことが言えるように思われる。そして化学療法によつて喀痰中結核菌が塗(+)培(-)となるということは病症がひどく進行しておらず、抗結核剤に耐性がない例に起りやすいもので、その期間に長短の差はあつても相当頻繁に見られるのではないかと考えられる。つぎに化学療法によつた喀痰中結核菌が塗(+)培(-)を示す原因についてはCollard⁸⁾はつぎの4つの可能性を挙げている。① 喀痰中の結核菌が抗結核剤により死滅している。② 死滅しなくとも生活力が弱くなつていて、培養の前処置に耐えられない。③ 喀痰中に抗結核剤が混じていて、菌とともに培地にはいつた薬剤が菌の発育を阻止する。④ 培養手技の失敗により菌が発育しない。Fruhlinger⁷⁾、中村³²⁾等は③を重視しており、高橋³³⁾、亀山³⁴⁾、Yegian³⁵⁾等は喀痰中の抗結核を不活性化して、ある程度培養成績を高めている。それに対してZebrowski³⁶⁾、小川¹¹⁾、北沢¹²⁾、荘野¹⁹⁾等は①と②が最も有力なものとしている。私の検査成績においては菌数の減少とともにK/S比の著明な減少をきたすこと、耐性が発現して菌が再増加する際にはすべてK/S比の増大をみることに、化学療法終了後および開始前にも塗(+)培(-)の場合があること等より、やはり①と③が大きい原因であろうと考えられるのである。一方Lányi³⁷⁾は抗結核剤の作用をうけると結核菌はまず培養性が侵され、ついで抗酸および抗アルコール性が傷害されて最後に病原性を失うと言つているが、塗(+)培(-)の菌はその培養性を失つた段階に相当するわけである。塗(+)培(-)の菌のなかには技術の改良によつて培養しうる可能性のある生菌が含まれており、毒力もあると考えなければならない。そこで塗(+)培(-)の菌を喀出する患者の予後について考察すると、塗(+)培(-)を示した第Ⅰおよび第Ⅱ型の12例中10例ではやがて菌陰性化し、病状も10例が軽快している。なお桂その他^{4)5)38)~40)}、足達⁶⁾等は化学療法と関係なしに、塗(+)培(-)ないしは培養でわずかしが集落が発育しないいわゆる鏡検優越例は一般に良好な経過をとることを報告しているが、それをも考え合わせて化学療法によつて塗(+)培(-)となつた場合、菌の培養性、生死、毒力等の詳細はさておいても、かかる菌を喀出する患者の予後は良いのではなからうかと推測される。以上のことより1日に喀出される結核菌数を塗抹鏡検法と培養法で算定してK/S比を求め、それらの推移をみることは、化学療法の効果判定のみならず、耐性発現の推定や予後の推測に役立つので臨床的にも意義あるものと考えられる。

結 語

肺結核患者28名にSM、INAHおよびPASの化学療法を種々の投与法で4~6カ月間施行し、経過を追つて

一日中に喀出される結核菌の数を塗抹鏡検法と培養法の2定量法で算定した。菌数の消長は塗(+)培(-)または培養菌数の塗抹菌数に対する比(K/S比)の推移の観点から4型に大別、さらに8型に分類することができた。菌の形態の変化としては菌減少時に染色性の低下、菌長の短縮、集合菌・顆粒菌の増加等を認めしたが、塗(+)培(-)の菌に特異的な所見はなかつた。一旦菌数が減少または陰性化したのが再び増加または陽性化した13例すべてに、再増加の際耐性の発現または上昇ならびにK/S比の増大をみた。菌数の著明な減少または陰性化をみた諸型の大多数は臨床症状軽快し、菌数の不変または減少の軽度であつた諸型には臨床症状の不変例が多かつた。病症の軽症中等症の者はほとんどすべて菌数の著明な減少または陰性化をみた諸型に属し、混合型重症の者の多くは菌数の不変または減少の著明でない諸型に属した。化学療法の種類および期間と菌消長の各型との関係は著明でなかつた。化学療法によつて喀痰中結核菌が塗(+)培(-)の状態をきたしたものは9例あつたが、すべて菌数が減少して塗抹培養ともに陰性となる前段階に現われた。塗(+)培(-)の状態は病症が比較的進行しておらず、耐性のない例に化学療法を行つて効果のある場合、その期間の長短はあつても、相当頻繁に見られると思われる。塗(+)培(-)となる原因は抗結核剤により菌が死滅するか、生活力が弱くなつてることが最も大きいと考えられ、かかる菌を喀出する患者の予後は良いと推測される。

本論文の要旨は昭和30年11月6日第10回厚生省医務局研究発表会において発表した。終りに所長畠山辰夫博士の御指導御校閲に深謝する。

文 献

- 1) Hohn, J. : Zbl. Bakt. Parasit. u. Inf. Abt. I Orig., 98 : 460, 1926.
- 2) Smith, C.R. : Am. Rev. Tbc., 38 : 57, 1938.
- 3) Whitehead, H. G. : Am. Rev. Tbc., 42 : 795, 1940.
- 4) 桂重 鴻 : a) 日本臨牀結核, 9 : 209, 昭25.
b) Beitr. Klin. Tbk., 107 : 171, 1952.
- 5) 緒方久雄 : 熊本医誌, 24 : 237, 昭25.
- 6) 足達 九 : 日本臨牀結核, 12 : 816, 昭28.
- 7) Fruhlinger, B. et al. : Am. Rev. Tbc., 68 : 42, 1953.
- 8) Collard, P. et al. : Lancet, 6778 : 155, 1953.
- 9) 小林芳治郎 : 衛生検査, 3 : 86, 昭29.
- 10) 片山藤雄 : 衛生検査, 3 : 85, 昭29.
- 11) 小川辰次 他 : 日本医事新報, 1590 : 4297, 昭29.
- 12) 北沢幸夫 他 : 日本臨牀結核, 13 : 875, 昭29.
- 13) 斎藤 裕 : 日本臨牀結核, 13 : 886, 昭29.
- 14) 西村 宏 : 医療に掲載の予定
- 15) 三沢健吾 : 抗研誌, 7 : 25, 昭26.
- 16) 小酒井望 他 : 結核, 27 : 432, 昭27.
- 17) 勝木司馬之助 他 : a) 臨牀と研究, 30 : 30, 昭28. b) 日本臨牀結核, 12 : 102, 昭28.
- 18) 小酒井望 他 : 結核, 29 : 6, 昭29.
- 19) 荘野忠彌 : 第30回日本結核病学会総会, 昭30.
- 20) 山岡三郎 : 第26回日本結核病学会総会, 昭26.
- 21) 山本好孝 : 第26回日本結核病学会総会, 昭26.
- 22) 三友義雄 : 日本臨牀結核, 11 : 445, 昭27.
- 23) 馬場 真 : a) 医療, 8 : 131, 昭29. b) 結核, 30 : 423, 昭30.
- 24) 古城雄二 他 : 第30回日本結核病学会総会, 昭30.
- 25) 木村圭一 : 結核, 11 : 879, 昭11.
- 26) 山本 了 : 結核の臨牀, 2 : 1472, 昭14.
- 27) 島 隆允 : 久留米医誌, 12 : 121, 昭24.
- 28) Bignall, J. R. et al. : Brit. Med. J., 32 : 1224, 1950
- 29) Steenken, W. et al. : Am. Rev. Tbc., 65 : 754, 1952.
- 30) Katz, H.L. : Transaction of the 12 th Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, 227, 1953.
- 31) Falk, A. et al. : Am. Rev. Tbc., 70 : 689, 1954.
- 32) 中村善紀 : 日本臨牀結核, 13 : 954, 昭29.
- 33) 高橋昭三 : 最新医学, 10 : 648, 昭30.
- 34) 龜山 禧 : 結核, 30 : 712, 昭30.
- 35) Yegian, D. et al. : Am. Rev. Tbc., 71 : 860, 1955.
- 36) Zebrowski, T. et al. : Beitr. Klin. Tbk., 110 : 227, 1953.
- 37) Lányi, M. et al. : Schweiz. Zschr. Tbk., 11 (6), 1954. (三友義雄 : 日本臨牀結核, 14 : 430, 昭30. より引用)
- 38) 林 茂 他 : 結核, 21 : 185, 昭17.
- 39) 下田子甲 : 熊本医誌, 23 : 218, 昭24.
- 40) 王 文杰 : 新潟医誌, 64 : 624, 昭25.